



GUARDA IL VIDEO

Il ruolo della lattoferrina nelle infezioni virali

Diego Peroni

Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, sezione di Pediatria, Università di Pisa; U.O. di Pediatria, AOUP



Abstract

La lattoferrina è una molecola di grande interesse; è una glicoproteina presente in diversi fluidi corporei come il colostro e il latte maturo, ad alta omologia tra specie diverse, con la capacità di legare il ferro e svolgere diverse funzioni fisiologiche con attività antivirali, antimicrobiche, antiossidanti e immunomodulanti. Studi *in vitro* hanno dimostrato l'inibizione dell'attacco del virus alla cellula con meccanismi diversi, prevenendo l'accumulo e il contatto che danno il via alla piena infezione e alla replicazione virale.

Gli effetti della supplementazione con lattoferrina su infiammazione, funzionalità immunologica e prevenzione delle infezioni delle vie aeree (RTI) hanno mostrato risultati discordanti. I dati, seppur gravati da eterogeneità, hanno evidenziato come la lattoferrina bovina (bLF) svolga un ruolo protettivo nelle infezioni delle vie aeree in lattanti e bambini, con risultati meno significativi negli adulti. Per l'infezione da SARS-CoV-2, in alcuni studi è stata riportata una riduzione dei sintomi e una diminuzione della durata della malattia.

La supplementazione con lattoferrina è sicura e scevra da controindicazioni. L'efficacia nella prevenzione delle infezioni delle vie aeree è promettente, considerando i meccanismi d'azione su diversi agenti virali. È ragionevole quindi considerare il ruolo della supplementazione con lattoferrina nella prevenzione delle infezioni delle vie aeree.

Che cos'è e come agisce la lattoferrina?

La lattoferrina (LF) è una glicoproteina multifunzionale che, prodotta dalle cellule epiteliali ghiandolari e dai neutrofili, è presente in diversi fluidi corporei. Una delle fonti maggiori di LF è il colostro, con concentrazioni che calano gradualmente nel latte maturo, ma è presente anche in saliva, lacrime, sperma, fluido vaginale, secrezioni gastrointestinali, nasali e bronchiali. Seppur la concentrazione di LF nel sangue sia normalmente bassa, la concentrazione è alta a livello d'organo; nel sito di infiammazione risulta significativamente aumentata, rilasciata localmente dai neutrofili. L'omologia tra LF di diverse specie di mammiferi è molto alta (attorno al 70%), permettendo così la disponibilità da fonti esterne ^{1,2}.

La LF è una proteina chelante ad alta affinità per il ferro e svolge diverse funzioni fisiologiche con attività antivirali, antimicrobiche, antiossidanti e immunomodulanti. Poiché nel corso di infezione i microorganismi necessitano di ferro per moltiplicarsi, la sua azione antibatterica principale è dovuta alla capacità di sequestrare il ferro, rendendolo non disponibile. Per l'attività antivirale contro le comuni infezioni virali, la LF aumenta la produzione di IFN γ , l'attività delle cellule NK e modula la risposta citochinica delle cellule Th1 del sistema immunitario ³. Inoltre, quando l'infiammazione da infezione determina la sovrapproduzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS) che portano a danni da stress ossidativo, la LF interrompe la produzione di ROS, impedendo il legame tra ossigeno e ferro ⁴.

In questo periodo di notevole incidenza di bronchioliti e infezioni da adenovirus quale è il ruolo della lattoferrina?

Diversi studi *in vitro* su virus hanno prodotto dati interessanti anche per la clinica. La LF inibisce sia l'attacco che la crescita del virus respiratorio sinciziale (RSV), interagendo con la proteina F, la più importante glicoproteina di superficie per l'entrata virale nella cellula ⁵. Sia la lattoferrina bovina (bLF) che la lattoferrina umana (hLF) hanno inibito *in vitro* la sintesi di antigeni di adenovirus nella fase iniziale dell'infezione, specie se presente prima dell'attacco virale. Incapace in apparenza di inibire la replicazione del rhinovirus, la bLF *in vitro* inibiva invece l'apoptosi virale indotta da virus dell'influenza A. Il virus dell'influenza inizia l'infezione all'ospite con il riconoscimento di recettori, acidi sialici, sulla superficie cellulare. La LF è una sialo-glicoproteina con acidi sialici di superficie che svolgono un ruolo di substrato competitivo con l'emoagglutinina virale per bloccare l'aggancio del virus dell'influenza sulla superficie cellulare ⁶.

La LF previene le infezioni virali anche interagendo con recettori cellulari come *heparin sulphate glycosaminoglycan* (HSPG), che permettono l'ancoraggio virale sulla superficie cellulare nella prima fase delle infezioni, in particolare da coronavirus. Il virus si accumula sulla superficie e penetra nella cellula, per replicarsi poi attraverso recettori ad alta specificità come ACE2. La LF blocca l'interazione tra la proteina di aggancio virale e HSPG in una modalità indipendente dai recettori ad alta affinità. Questa azione interferisce con l'attacco virale e previene i meccanismi successivi di accumulo e contatto con i recettori specifici, che danno il via alla piena infezione e alla replicazione virale ⁵.

Esistono studi che possono confermare l'efficacia della lattoferrina nelle infezioni virali?

Gli effetti della supplementazione con LF su infiammazione, funzionalità immunologica e prevenzione delle infezioni delle vie aeree (RTI) nell'uomo sono stati oggetto di una recente revisione della letteratura. Sebbene gli studi clinici di supplementazione siano limitati, 10 trials sono stati considerati nella metanalisi ⁷, con pazienti di età pediatrica ma anche adulta/senile. Sei lavori su dieci hanno trovato un decremento significativo almeno in un parametro considerato (prevalenza, frequenza,

durata e severità delle RTI). In particolare, la supplementazione con bLF era efficace nel ridurre l'incidenza di RTI nel 33%, nel diminuire la frequenza nel 50%, la durata degli episodi nel 50%. Solo due studi hanno valutato la severità degli episodi, ma senza differenze nei risultati. Anche se i dati di efficacia sono contrastanti, due studi condotti sugli adulti hanno evidenziato come la supplementazione con bLF 400 mg/die riduca la frequenza di episodi di raffreddore e, con 600 mg/die, la durata di raffreddore estivo ⁷.

Tra gli studi, molti hanno utilizzato una supplementazione con bLF nel latte in formula. Basse dosi di bLF nel latte di formula (35 mg/die) hanno ridotto nei bambini la prevalenza e la durata di RTI, anche se in altri studi i dati sono stati discordanti: o negativi (<100 mg/die) oppure con effetto solo sulla durata. Dosi maggiori di supplementazione erano associate ad una riduzione di RTI in uno studio ma non in un altro ⁷.

Le conclusioni della metanalisi che facciamo nostre sono che, anche se un trend alla significatività era evidente, la LF non era associata ad una riduzione della prevalenza di RTI riferita a tutti gli studi e a pazienti di tutte le età. Una subanalisi per età mostrava comunque che la LF riduceva le RTI nei lattanti e nei bambini ⁷. In conclusione, quindi, i dati della letteratura, seppur gravati da profonda eterogeneità, evidenziano come la bLF svolga un ruolo protettivo nelle RTI nei lattanti e nei bambini, con risultati meno significativi negli adulti.

Lattoferrina e protezione da SARS-CoV-2, che cosa sappiamo?

Abbiamo parlato dei meccanismi d'azione della LF, del blocco antagonista per HSPG, che risulta essere il recettore d'ancoraggio per i virus – e i coronavirus nello specifico. *In vitro* la LF ha dimostrato di bloccare adesione, replicazione e infezione del virus SARS, impedendo al virus di entrare nella cellula ⁸. È ipotizzabile che questo meccanismo possa essere applicato anche al virus SARS-CoV-2, vista l'alta omologia tra coronavirus e tra le strutture delle proteine di legame recettoriale. Per questo motivo la LF è stata ipotizzata di utilità anche nella malattia COVID-19, con un'azione sia a livello respiratorio che gastrointestinale.

In alcuni studi è stata riportata una riduzione dei sintomi e un accorciamento della durata della malattia durante la somministrazione di dosi variabili tra 200 e 1000 mg/die di LF, in pazienti affetti da COVID-19 ^{9, 10}. Inoltre, è stato dimostrato che esisteva una correlazione significativa tra età ed efficacia di LF nel ridurre la durata dei sintomi. L'efficacia del trattamento è stata progressivamente maggiore con l'aumentare dell'età ¹⁰.

Una recente revisione sistematica sottolinea come i dati esistenti siano pochi e spesso incoerenti. Sono necessari ulteriori studi sul ruolo di LF nel trattamento della SARS-CoV-2. È da notare che sono in corso nove studi incentrati sull'intervento di LF nei pazienti COVID-19, che ci permetteranno di avere maggiori indicazioni sul suo utilizzo ¹¹.

Quando e come assumere la lattoferrina? È meglio usarla da sola o in associazione ad altre molecole?

Nei bambini, gli studi disponibili sulla supplementazione con bLF variano molto riguardo al dosaggio assunto: da 35 mg/die a 800 mg/die. Comunque, anche i dosaggi più bassi sono in grado di ridurre sia l'incidenza che la durata delle RTI. Nella prevenzione, quindi, dosaggi anche di 100-200 mg/die possono essere d'aiuto contro le infezioni respiratorie. Pochi dati sono invece disponibili – e molto controversi – sul dosaggio nel trattamento di infezioni, come nel caso di SARS-CoV-2, già in corso. I dosaggi in questo caso, seppur variabili, sono in genere decisamente maggiori ^{7, 11}.

Sebbene alcuni degli studi in pediatria abbiano inserito la bLF in un latte di formula, sembra razionalmente più efficace la supplementazione con questa sieroproteina da sola, non in associazione ad altre molecole e prima del pasto. Vi sono infatti evidenze che indicano come la bLF sia più efficace se assunta prima del pasto, quando la degradazione solo parziale assicura l'effetto della supplementazione. L'effetto viene invece fortemente influenzato da una degradazione peptica più efficace se l'assunzione avviene in concomitanza con il pasto.

In conclusione, possiamo dire che la supplementazione con LF è sicura e non dà problemi. L'efficacia nella prevenzione delle infezioni respiratorie è promettente, specie nei lattanti e nei bambini. I meccanismi d'azione di LF sembrano agire su diversi agenti virali che quotidianamente rappresentano l'eziologia delle RTI. È ragionevole quindi considerare il ruolo della supplementazione con LF nella prevenzione di queste patologie ².

Riferimenti bibliografici

1. Berlutti F, Pantanella F, Natalizi T, et al. Antiviral properties of lactoferrin – a natural immunity molecule. *Molecules* 2011;16:6992-7018. <https://doi.org/10.3390/molecules16086992>
2. Peroni DG. Viral infections: lactoferrin, a further arrow in the quiver of prevention. *J Pediatr Neonat Individual Med* 2020;9:e090142. <https://doi.org/10.7363/090142>
3. Wakabayashi H, Oda H, Yamauchi K, et al. Lactoferrin for prevention of common viral infections. *J Infect Chemother* 2014;20:666-671. <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2014.08.003>
4. Rosa L, Cutone A, Lepanto MS, et al. Lactoferrin: A Natural Glycoprotein Involved in Iron and Inflammatory Homeostasis. *Int J Mol Sci* 2017;18:1985. <https://doi.org/10.3390/ijms18091985>
5. Krzyzowska M, Janicka M, Tomaszewska E, et al. Lactoferrin-Conjugated Nanoparticles as New Antivirals. *Pharmaceutics* 2022;14:1862. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14091862>
6. Wang X, Yue L, Dang L, et al. Role of sialylated glycans on bovine lactoferrin against influenza virus. *Glycoconj J* 2021;38:689-696. <https://doi.org/10.1007/s10719-021-10029-5>
7. Berthon BS, Williams LM, Williams EJ, et al. Effect of Lactoferrin Supplementation on Inflammation, Immune Function, and Prevention of Respiratory Tract Infections in Humans: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr* 2022;13:1799-1819. <https://doi.org/10.1093/advances/nmac047>
8. Lang J, Yang N, Deng J, et al. Inhibition of SARS Pseudovirus Cell Entry by Lactoferrin Binding to Heparan Sulfate Proteoglycans. *PLoS One* 2011;6:e23710. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0023710>
9. Campione E, Lanna C, Cosio T, et al. Lactoferrin as Antiviral Treatment in COVID-19 Management: Preliminary Evidence. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18:10985. <https://doi.org/10.3390/ijerph182010985>
10. Rosa L, Tripepi G, Naldi E, et al. Ambulatory Covid-19 Patients Treated with Lactoferrin as a Supplementary Antiviral Agent: A Preliminary Study. *J Clin Med* 2021;10:4276. <https://doi.org/10.3390/jcm10184276>
11. Einerhand AWC, van Loo-Bouwman CA, Weiss GA, et al. Can Lactoferrin, a Natural Mammalian Milk Protein, Assist in the Battle against COVID-19? *Nutrients* 2022;14:5274. <https://doi.org/10.3390/nu14245274>

© Copyright by Pacini Editore Srl

L'articolo è OPEN ACCESS e divulgato sulla base della licenza CC-BY-NC-ND (Creative Commons Attribuzione – Non commerciale – Non opere derivate 4.0 Internazionale). L'articolo può essere usato indicando la menzione di paternità adeguata e la licenza; solo a scopi non commerciali; solo in originale. Per ulteriori informazioni: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.it>